

XXXIV Congreso Sociedad Andaluza
de Medicina Interna (SADEMI)

V Encuentro de Enfermería de
Medicina Interna de Andalucía

14, 15 y 16 de
Junio 2018
CAMPUS DE
LA SALUD
- GRANADA -

Osteoporosis Inducida por Corticoides

M^a Gracia Cruz Caparrós.

Area de Medicina. Medicina Interna.
Hospital de Poniente. El Ejido. Almería



Osteoporosis Inducida por Corticoides

- 1- Magnitud del problema
- 2- Fisiopatología y Patrón de afectación
- 4- Guías de Práctica Clínica específicas
- 5- Evaluación del Riesgo de Fractura
- 6- Medidas Generales, Calcio y Vitamina D
- 7- Fármacos. Futuras direcciones

La Osteoporosis Inducida por Corticoides es la causa principal de Osteoporosis 2ª

Amplio uso de corticoides en la Población General

	US ^{1,2}	Canada ²	UK ³	Europa ^{2,4}	Australia ²
Todos los adultos	1.2%	NA	1%	3.6%–5.9%	NA
Mujeres Postmenopáusicas	3.2%	3.6%	NA	2.7%	4.6%

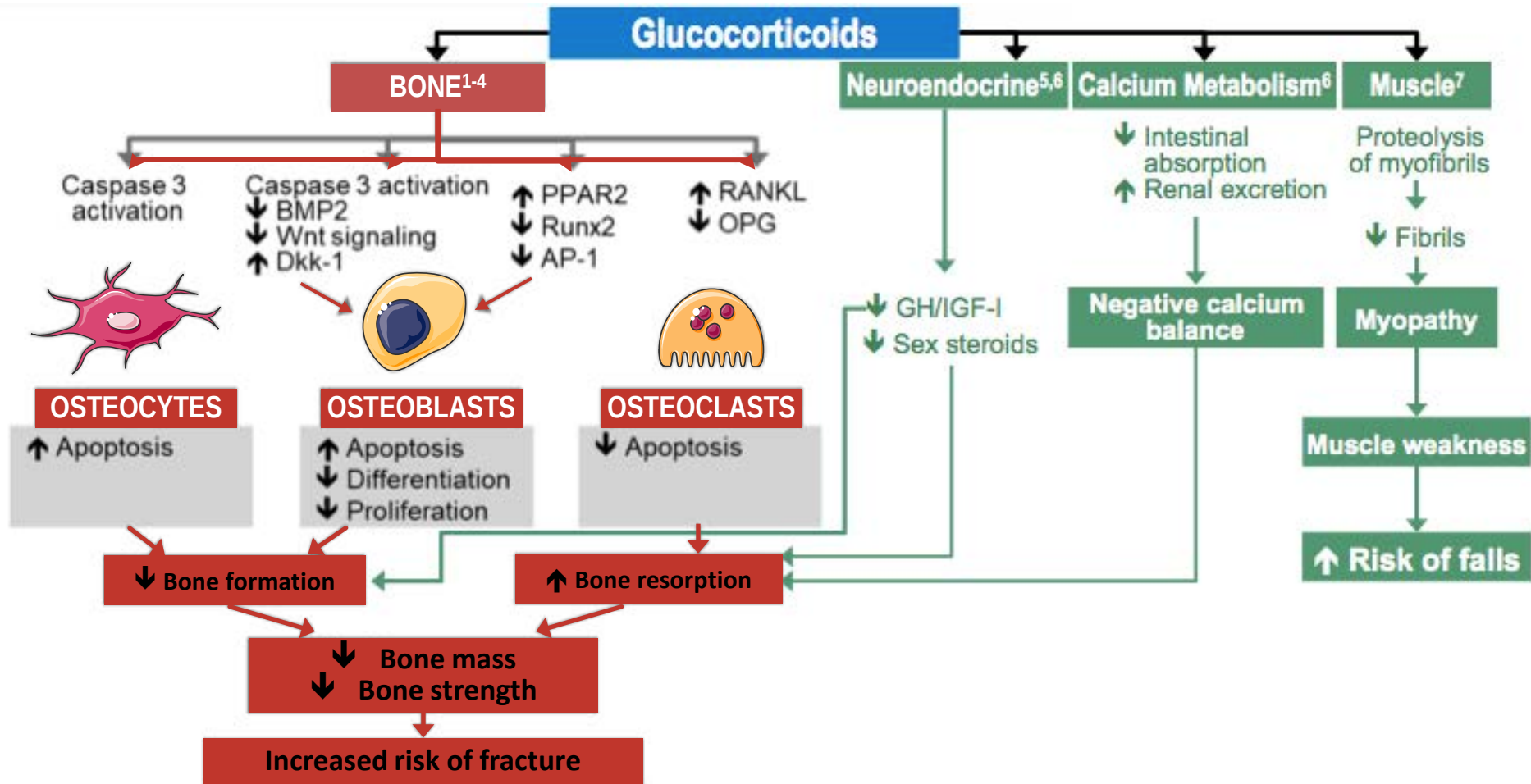
Bajo uso de fármacos para OP en pacientes que toman corticoides

	US ¹
Cualquier fármaco para la Osteoporosis	37.9%
Bifosfonatos	8.6%
Calcio	22,7%
Vitamina D	18,5%

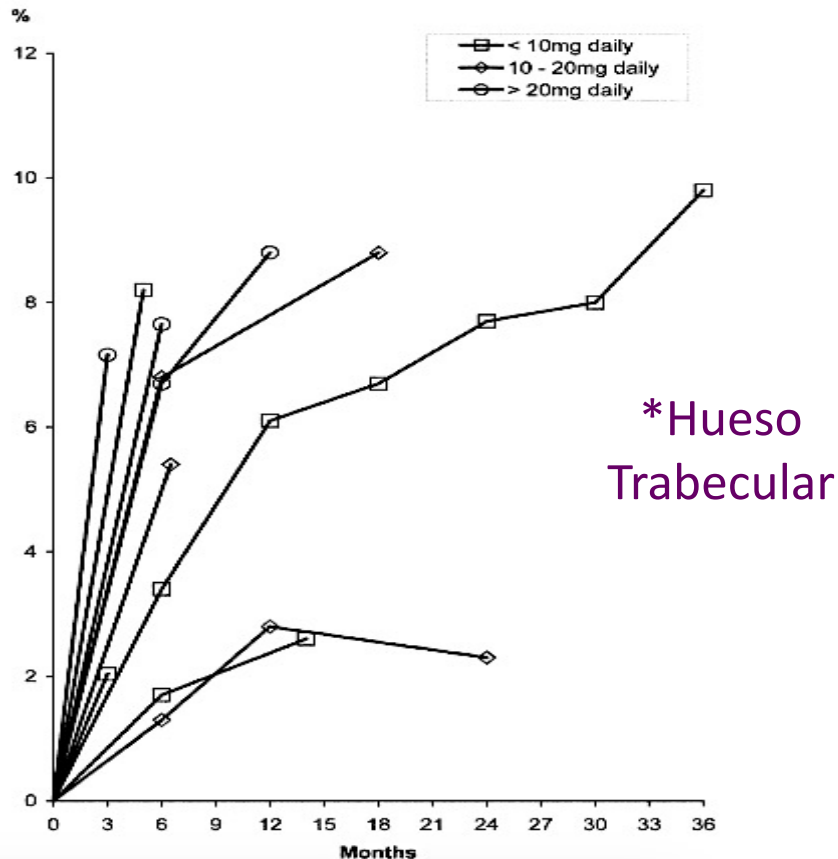
1. Overman RA, et al. *Arthritis Care Res.* 2014.

2. Díez-Pérez A, et al. *Bone.* 2011. 3.. National Osteoporosis Society. *Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for prevention and treatment.* 2002. 4. Kanis JA, et al. *J Bone Miner Res.* 2004.

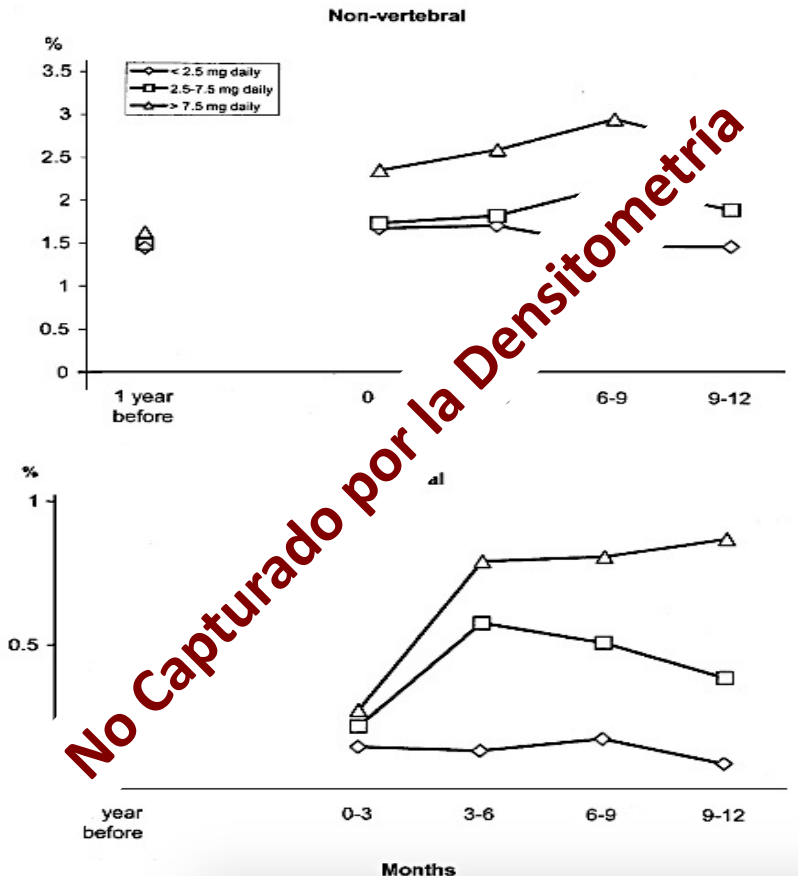
Fisiopatología: Corticoides y Hueso



Más del 40% de los pacientes que toman corticoides desarrollan pérdida de masa ósea.



Perdida de Masa ósea Bifásica
acelerada (6-12%) en el primer año.



Riesgo de fractura
incrementado en los primeros 3 meses

Guías de Practica Clínica en OIC

**NO debemos actuar igual que en la
Osteoporosis Postmenopáusica**

La intervención debe ser:

-Precoz: Prevención 1ª

-Mas agresiva

- Incluye pacientes **jóvenes** (embarazo).

Muchas Guías de Sociedades Científicas.....



2001

NOGG 2017



2014



2010

2017



2011

2016



2012

.....Falta un Consenso uniforme

SPECIAL ARTICLE

2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis

Lenore Buckley,¹ Gordon Guyatt,² Howard A. Fink,³ Michael Cannon,⁴ Jennifer Grossman,⁵
Karen E. Hansen,⁶ Mary Beth Humphrey,⁷ Nancy E. Lane,⁸ Marina Magrey,⁹ Marc Miller,¹⁰
Lake Morrison,¹¹ Madhumathi Rao,¹² Angela Byun Robinson,¹³ Sumona Saha,⁶ Susan Wolver,¹⁴
Raveendhara R. Bannuru,¹² Elizaveta Vaysbrot,¹² Mikala Osani,¹² Marat Turgunbaev,¹⁵
Amy S. Miller,¹⁵ and Timothy McAlindon¹²

¿Que ha cambiado de 2010 a 2017?

Evidencias hasta Octubre 2015. Apéndice Abril 16

**Evaluación del
Riesgo de Fractura**

DXA

F. Riesgo Clínicos

Dosis GC

**Planificación del
tratamiento**

> 40 y < de 40 años

Poblaciones especiales

- Dosis muy altas de GC
- Trasplantados
- Niños

**Reevaluación
del Riesgo de
Fractura**

En base a datos de Eficacia antifractura, toxicidad y costo.

Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country: **Spain**

Name/ID:

[About the risk factors](#)

Questionnaire:

1. Age (between 40 and 90 years) or Date of Birth

Age:

Date of Birth:

Y:

M:

D:

2. Sex

☐ Male ☒ Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous Fracture

☐ No ☒ Yes

6. Parent Fractured Hip

☒ No ☐ Yes

7. Current Smoking

☒ No ☐ Yes

8. Glucocorticoids

☐ No ☒ Yes

9. Rheumatoid arthritis

☒ No ☐ Yes

10. Secondary osteoporosis

☒ No ☐ Yes

11. Alcohol 3 or more units/day

☒ No ☐ Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)

T-Score

Riesgo Fractura

% Fractura osteoporótica mayor a los 10 años

Bajo

< 10%

Medio

10-20%

Alto

>20%

A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis

Debilidades del FRAX en la OIC

- No es aplicable a pacientes < 40 a.
- Si CF es normal en DXA, infraestima el resultado.
- No considera tiempo ni dosis de corticoides

2,5-7,5 mg/d PDN > 3 m → Factor de Corrección*.

Dosis de GC	% Fr OP Mayor	% Fr Cadera
PDN<2,5mg/d	X 0,8	X 0,65
PDN>7,5 mg/d	X 1,15	X 1,20

Kanis et al. 2011.



**AMERICAN COLLEGE
OF RHEUMATOLOGY**
EDUCATION • TREATMENT • RESEARCH

Evaluación del Riesgo de Fractura

	Pacientes >40 años	Pacientes <40 años
	Fractura OP previa FRAXc TScore	Fractura OP previa F. Riesgo ZScore y Dosis GC
Riesgo Alto	Fractura OP previa TS<-2,5 FRAXc OPM >20%	Fractura OP previa
Riesgo Moderado	FRAXc OPM 10-20%	PDN>7.5mg/d>6m + (ZS< -3 ó ↓DMO>10%)
Riesgo Bajo	FRAXc <10%	-

Medidas No farmacológicas

Planificar ttº GC

Usar **dosis** mínima

Menor **tiempo** posible

Terapia alternativa (IS)

Vías alternativas (inhalalada, tópica)

Mejora de Hábitos:

Ejercicio físico moderado

Dieta.

Mantener peso.

No tabaco. Menos alcohol.

Medidas para **Evitar caídas**



Calcio + Vitamina D. Recomendaciones

Ante cualquier dosis de GC y desde el inicio de ttº

Los requerimientos difieren según organismos (ACR, IOF..)

Calcio

1000-1.500 mg/día

Más que en OPP debido a balance negativo de Calcio inducido por los GC.

+

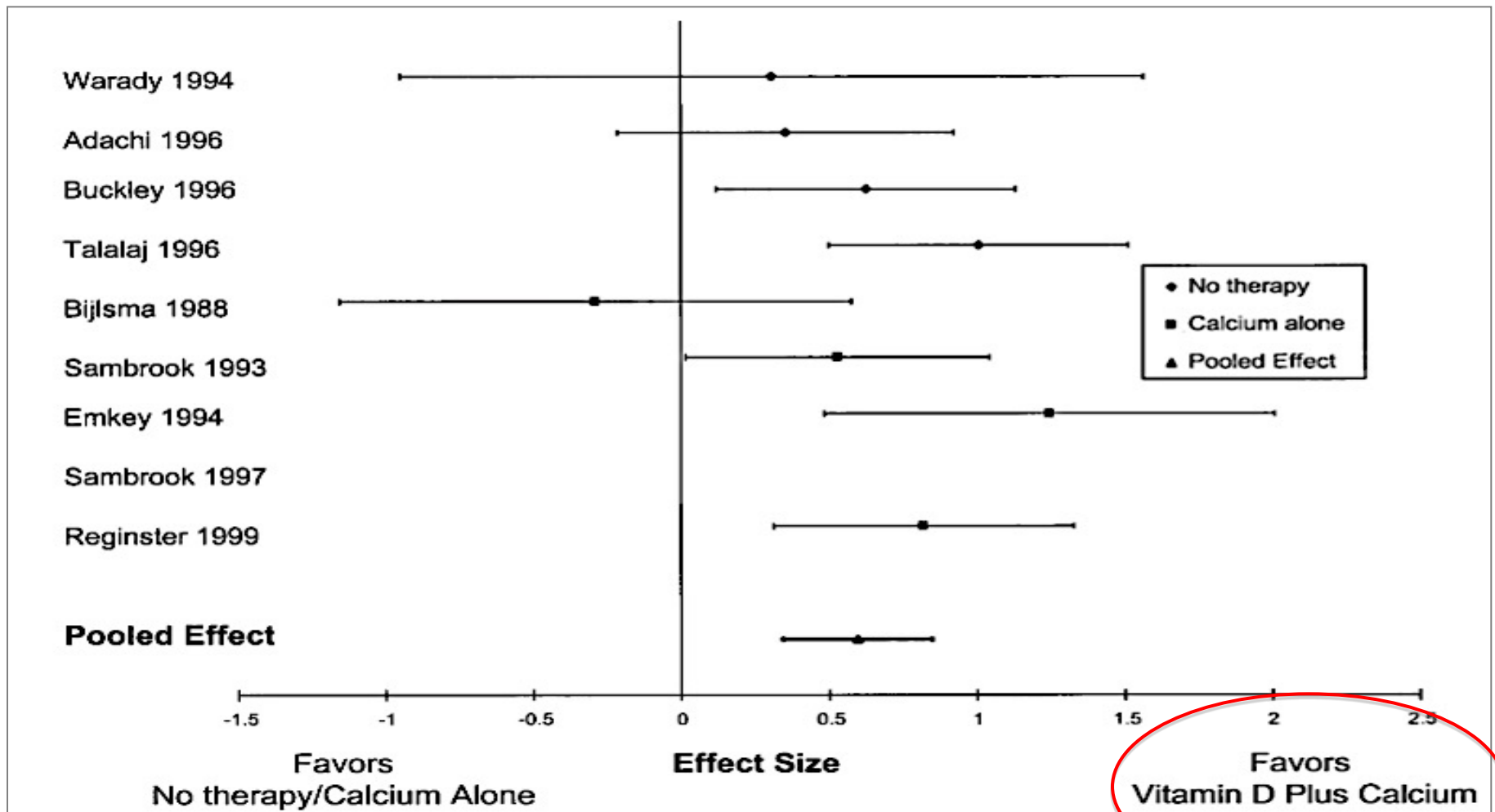
Vitamina D

800-1000 U/ día

- *Colecalciferol o Calcifediol.* -

Mantener 25OHD 30-50 ng/ml

Calcio + Vitamina D vs Ca solo/Placebo



Fármacos Aprobados por la FDA en la Prevención y/o ttº de la OIC

	DMO vertebral	DMO cadera	Fractura Vertebral	Fractura No Verteb	Estudios
Alendronato 2 años	✓	✓	✓ Obj 2º	-	Saag NEngl 1998 Adachi ArthR 2000
Risedronato 1 año	✓	✓	✓ Obj 2º	-	Cohen Arthr 1999 Reid JBon MR 2000
Zoledrónico 1 año	✓ vs RSD Superior	✓ vs RSD Superior	-	-	Reid. HORIZON. Lancet 2009
Teriparatida 3 años	✓ vs ALD Superior	✓ vs ALD Superior	✓ vs ALD Superior	-	Saag NEngl 2007 Saag ArthR 2009 Gluer. 2013
Denosumab 2 años	✓ Vs RSD Superior	✓ Vs RSD Superior	-	-	Saag Lancet 2018 ECTS 2018

Adaptada de Lekamwasam S, et al. Joint IOF-ECTSGIO Guidelines Working Group

Nivel de Evidencia para fármacos aprobados en OIC

Evidencias MENOS SÓLIDAS que en OPP

- 
- ❖ Menos estudios
 - ❖ Mas cortos. 1-2 años
 - ❖ Menor tamaño muestral
 - Objetivo 1º: DMO. Lo ideal, Rx fractura.
 - ❖ PreMenopausicas y hombres, minoría

Recomendaciones mas DÉBILES

Bifosfonatos

Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis (Review)

Allen CS, Yeung JHS, Vandermeer B, Homik J



Cochrane Database of Systematic Reviews 2016,

27 ECA con 3075 pacientes

- Moderada Certeza: **beneficio en prevenir o tratar la pérdida ósea en CL y CF.**
- Alta Certeza: **beneficio en reducir FxV a 24 m**
- Baja Certeza: poco/ningún beneficio en reducir FxnoV

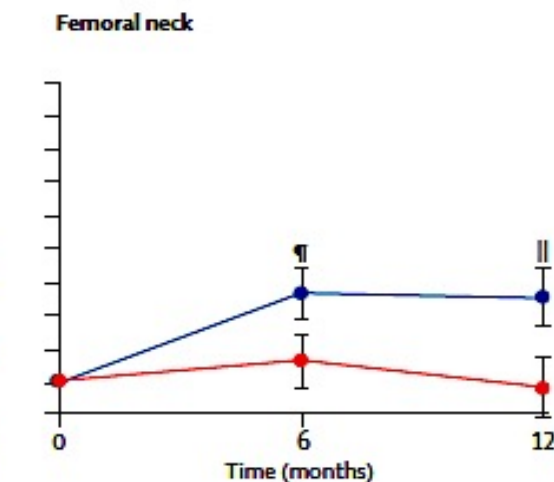
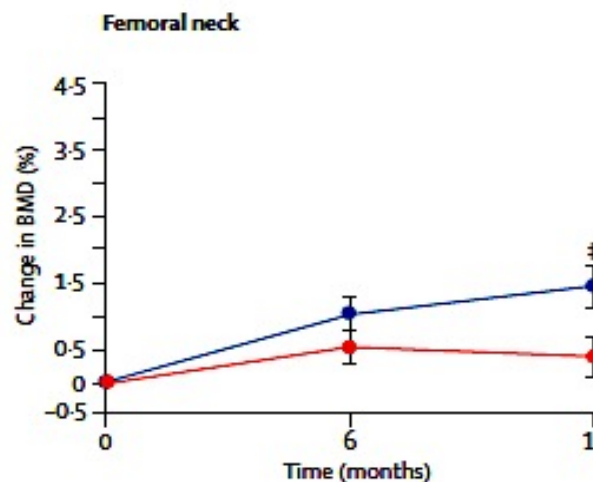
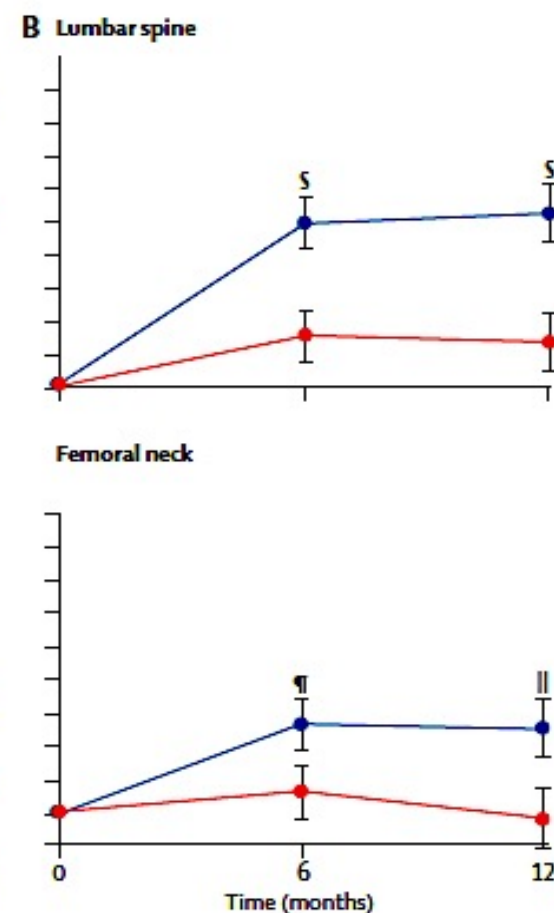
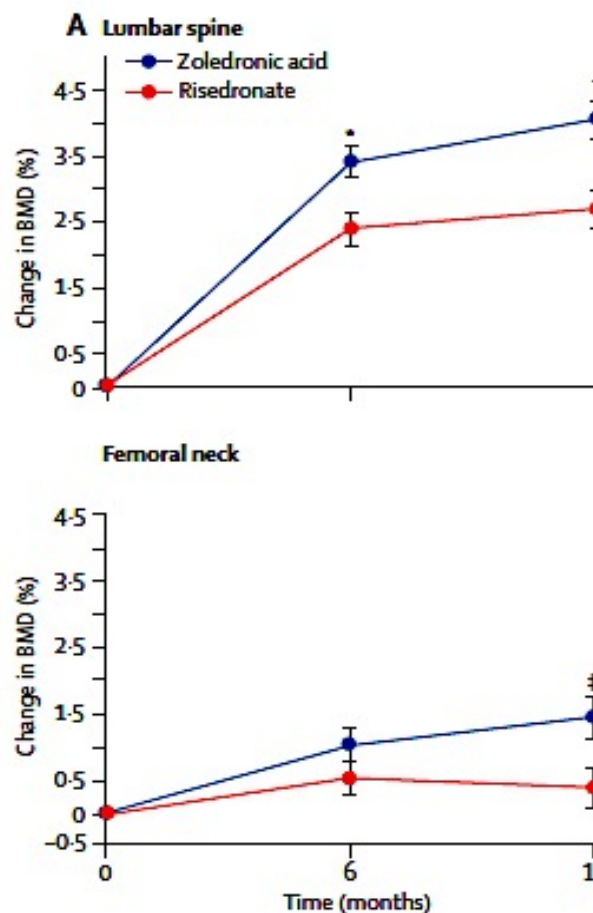
Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial

GC mas de 3m (n=545)

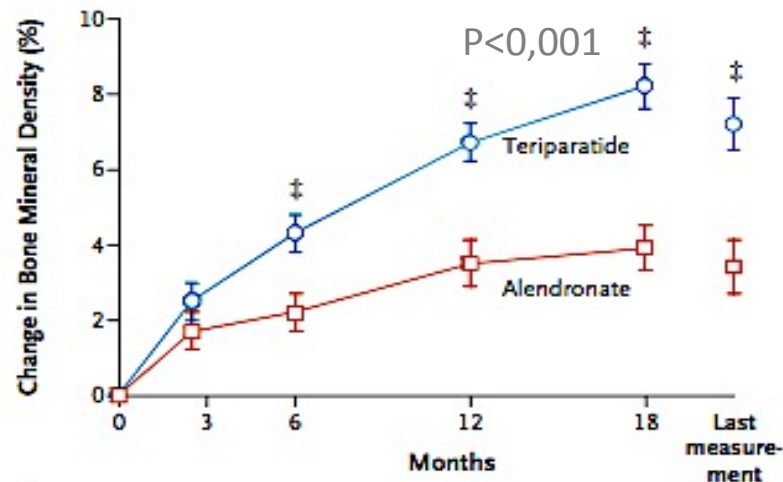
Inicio de GC (n=288)

54 Centros
833 pacientes
PDN>7.5mg/d
12 meses

**Zoledrónico, superior
a RSD en mejorar
DMO a 1 año**



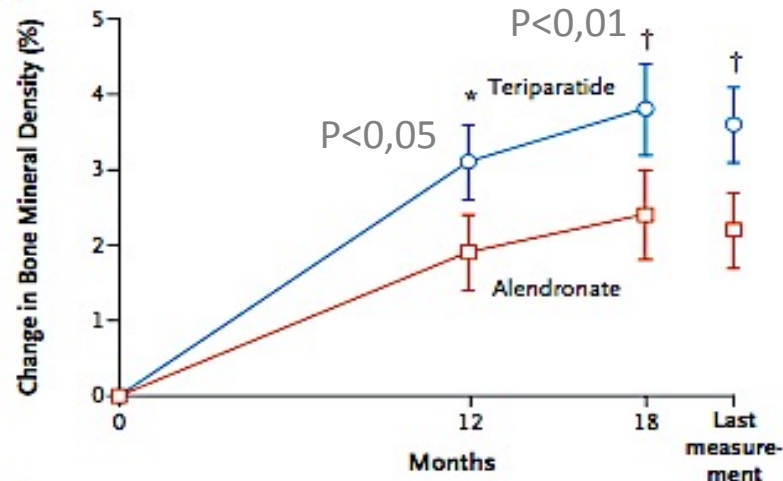
A Lumbar Spine



No. at Risk

Alendronate	195	184	173	159	148	195
Teriparatide	198	183	178	170	156	198

B Total Hip



No. at Risk

Alendronate	176	157	144	176
Teriparatide	185	167	156	185

Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis

KG Saag. *N Engl J Med* 2007

EC Randomizado doble ciego.
428 pacientes
GC > 5mg/d > 3m
Resultados a 18 meses



... por Subgrupos

Teriparatide versus alendronate for treating
glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis
by gender and menopausal status

B. L. Langdahl et al. *Osteoporos Int.* 2009.

Effects of Teriparatide Versus Alendronate for Treating Glucocorticoid-Induced Osteoporosis

Thirty-Six-Month Results of a Randomized, Double-Blind, Controlled Trial

Table 2. Incident vertebral and nonvertebral fractures in subjects with glucocorticoid-induced osteoporosis*

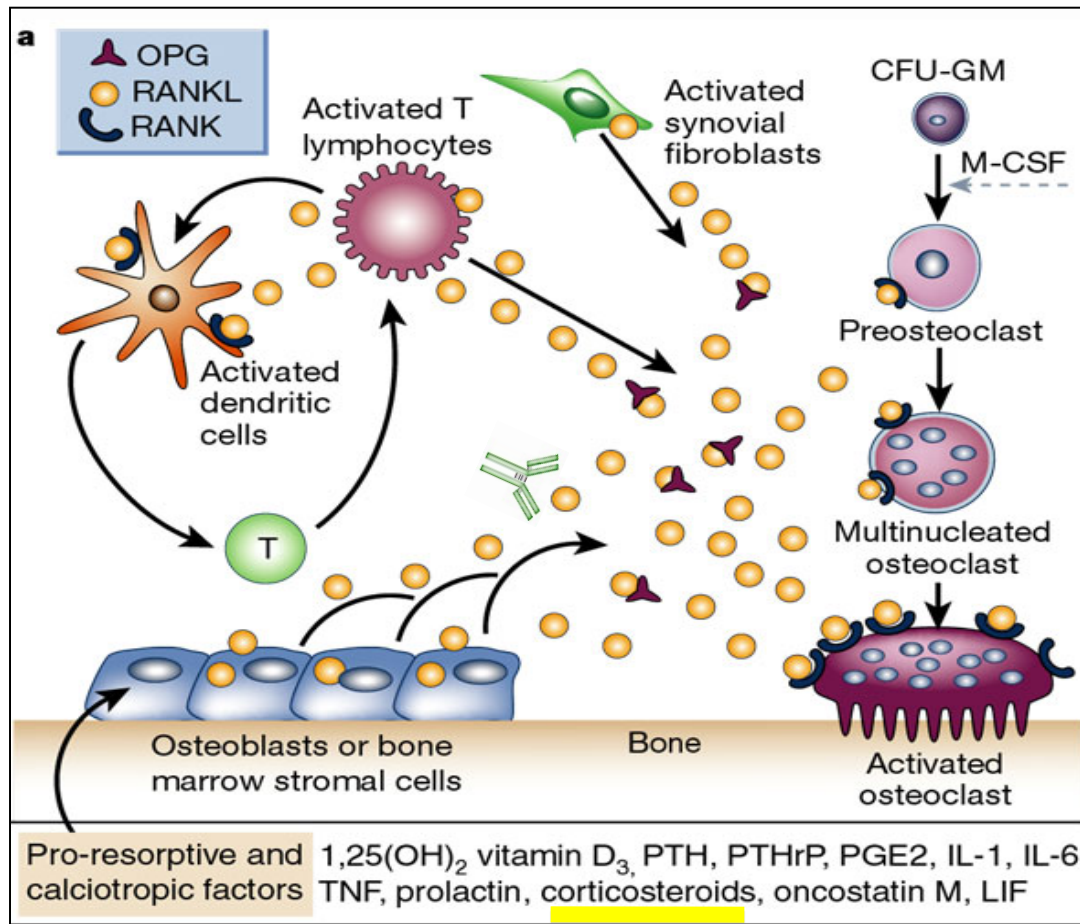
Fracture type	Subjects taking alendronate (n = 214)	Subjects taking teriparatide (n = 214)	<i>P</i>
≥1 radiographic vertebral†	13 (7.7)	3 (1.7)	0.007
≥1 clinical vertebral‡	4 (2.4)	0	0.037
≥1 nonvertebral	15 (7.0)	16 (7.5)	0.843
≥1 nonvertebral fragility	5 (2.3)	9 (4.2)	0.256

TRP mas eficaz que ALD en aumentar DMO
en mujeres pre y post menop y en hombres bajo ttº GC,
y en reducir incidencia de Fr vertebrales.



Denosumab

Ac Monoclonal que actúa sobre el sistema RANK/RANKL/OPG. Bloquea la acción RANKL, inhibiendo diferenciación, función y supervivencia de Osteoclastos



Teóricamente,
una buena opción en la
Osteoporosis Corticoidea

Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study

Kenneth G Saag, Rachel B Wagman, Piet Geusens, Jonathan D Adachi, Osvaldo D Messina, Ronald Emkey, Roland Chapurlat, Andrea Wang, Nicola Pannacciulli, Willem F Lems

Lancet Diabetes Endocrinol 2018

Published Online

April 6, 2018

795 pacientes con PDN > 7.5 mg/d > 3m:

- Inicio (< 3 meses)
- Continuación (> 3 meses)

...con riesgo alto de fractura:

- < 50 años Fractura previa
- > 50 años TS < -2 o TS < -1 + Fractura previa

Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study

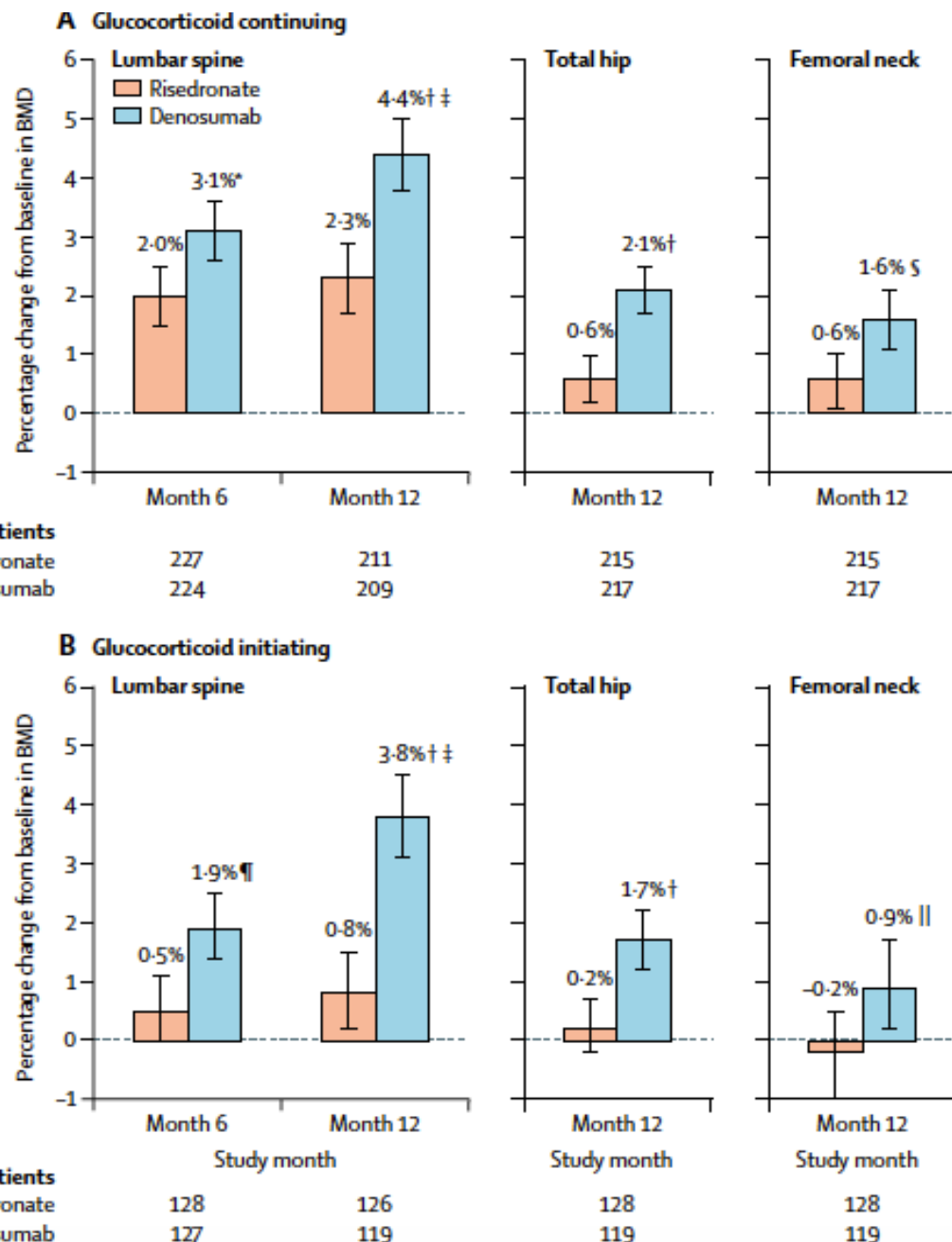
Kenneth G Saag, Rachel B Wagman, Piet Geusens, Jonathan D Adachi, Osvaldo D Messina, Ronald Emkey, Roland Chapurlat, Andrea Wang, Nicola Pannacelli, Willem F Lems

Resultados a 12 meses

**DMab superior a RSD
en mejorar DMO**

Lancet Diabetes Endocrinol 2018

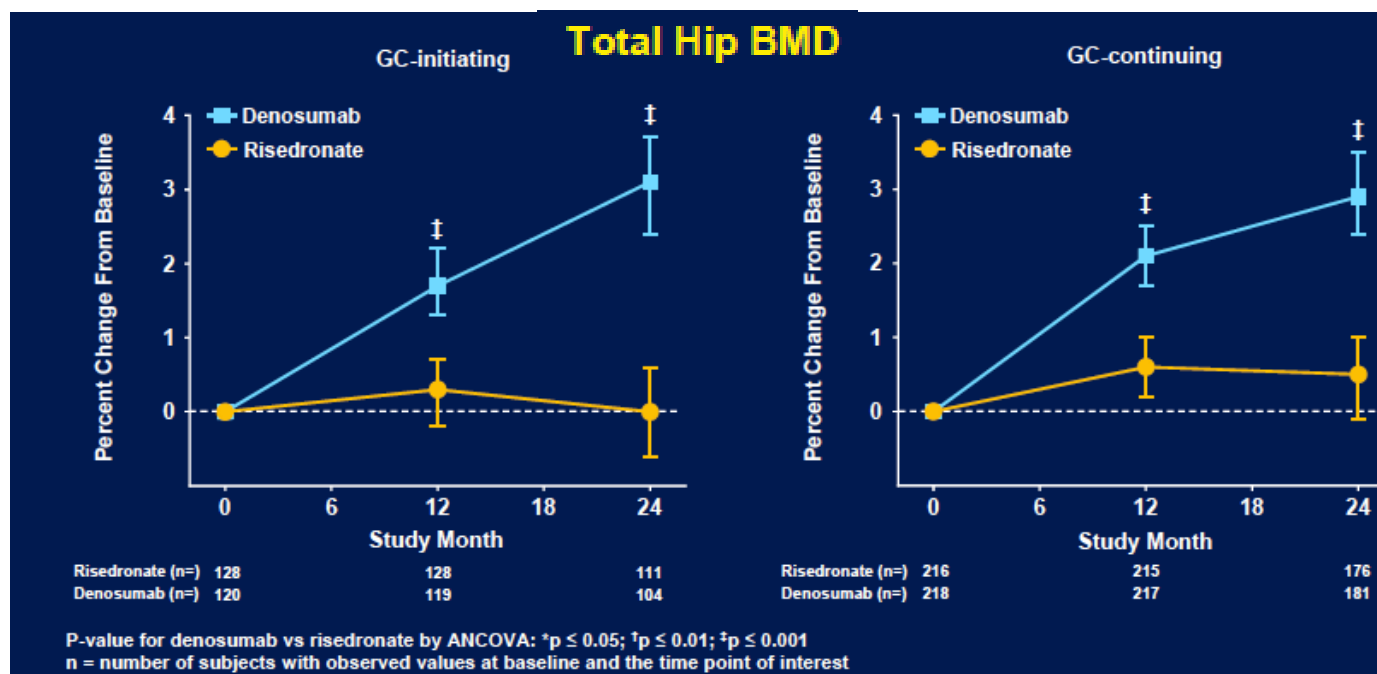
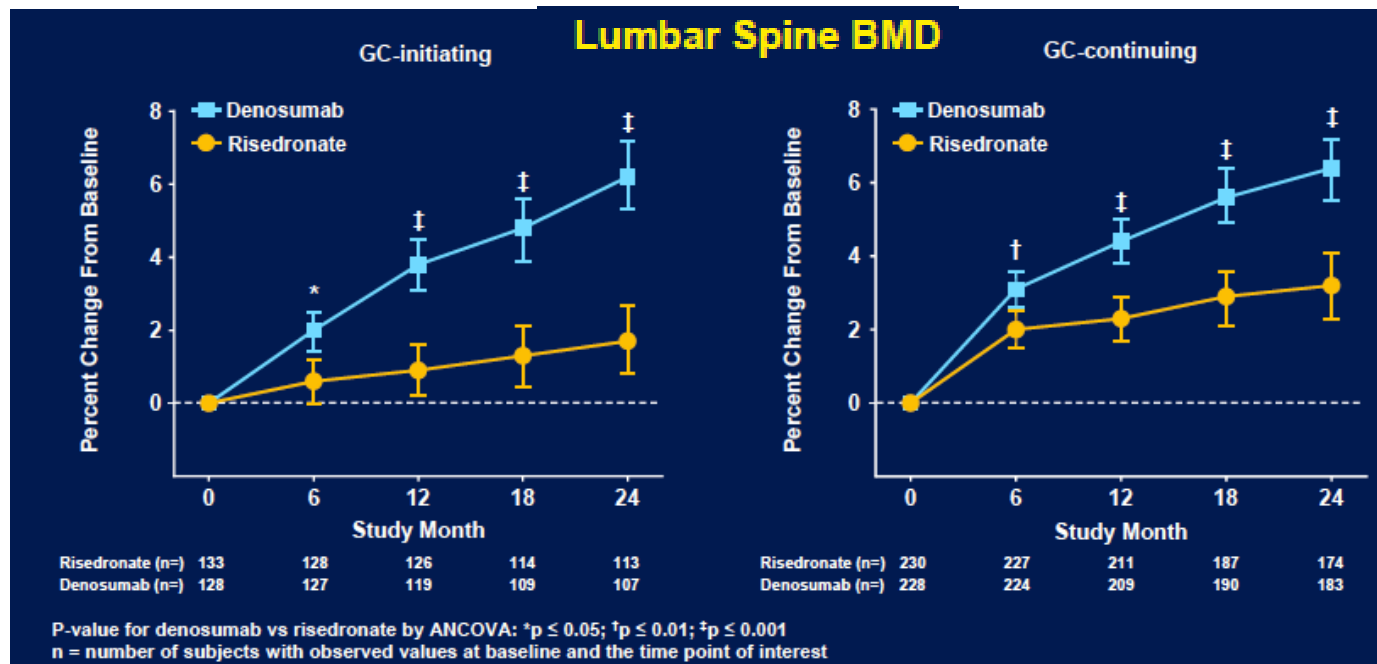
Published Online
April 6, 2018



Resultados a 24 meses

DMab superior a RSD en mejorar DMO

*ECTS 2018;
 Valencia, España.
 26-29 Mayo 2018*



Resultados a 24 meses

New Vertebral and Clinical Fractures

Combined Subpopulations – Cumulative Data

Fracture Type	Primary Analysis: 12 Months		Final Analysis: 24 Months	
	Risedronate n/N (%)	Denosumab n/N (%)	Risedronate n/N (%)	Denosumab n/N (%)
New vertebral	11/342 (3.2)	9/333 (2.7)	20/346 (5.8)	14/338 (4.1)
Clinical	15/397 (3.8)	19/398 (4.8)	23/397 (5.8)	25/398 (6.3)

Fractures were adjudicated but the study was not powered for comparison of fractures

ECTS 2018;
Valencia, España.
26-29 Mayo 2018

**DMab similar a RSD en
incidencia de fracturas vertebrales**

Resultados a 24meses

Serious Infections in High-Risk Subgroups

Combined Subpopulations – Cumulative Data

With Concomitant Biologic Medication	
Risedronate (N = 33) n (%)	Denosumab (N = 23) n (%)
4 (12.1)	0 (0.0)

With Concomitant Immunosuppressant or Biologic Medication	
Risedronate (N = 207) n (%)	Denosumab (N = 195) n (%)
14 (6.8)	7 (3.6)

ECTS 2018; Valencia, España.
26-29 Mayo 2018

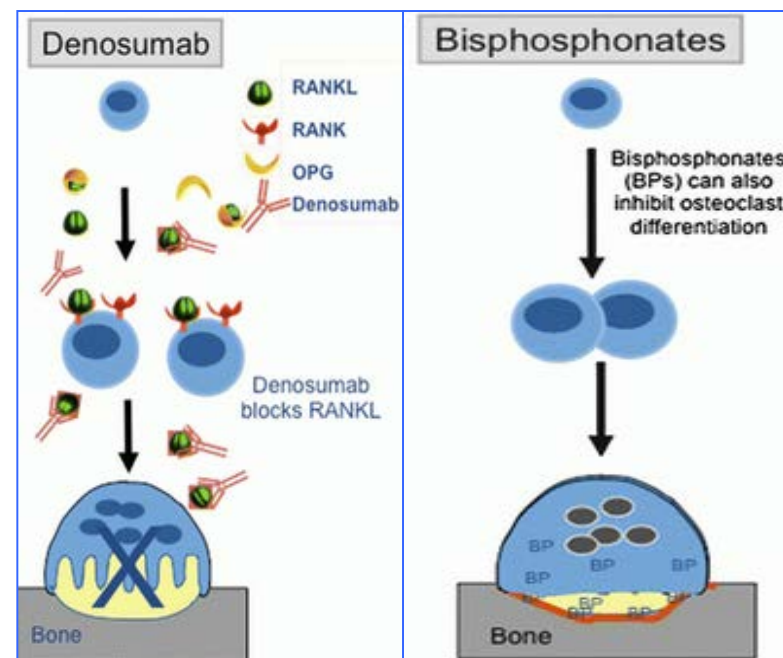
**DMab similar a RSD en
incidencia de Infecciones graves**

FDA Approves Prolia® (Denosumab) For Glucocorticoid-Induced Osteoporosis

Fifth Indication for Prolia for Men and Women at High Risk of Fracture Receiving Systemic Glucocorticoid
Therapy

Papel de DMab en la OIC

- ❖ Vida media corta en hueso: -->
Mujeres jóvenes con potencial fértil.
- ❖ No es filtrado por el riñón:
Pacientes que por I.Renal no toleren BF.... Evitar Hipocalcemia
- ❖ Administración subcutánea (20 mg) cada 6 meses:
Poco cumplidores o con problemas digestivos





AMERICAN COLLEGE OF
RHEUMATOLOGY

Intervención y Elección del fármaco

Población	Riesgo	Parámetros	ASMBR, SEIOMM...
> 40 años	Alto	Fr OP ó TS<-2,5 ó FRAXc OPM>20%	BFo > BFiv > TRP > DMab > RFN
	Moderado	FRAXc OPM 10-20%	TRP si alto riesgo
	Bajo	FRAXc OPM <10%	-
< 40 años	Alto	Fr OP	BFo > BFiv > TRP > DMab
	Moderado	PDN >7,5mg/d (>6m) + (ZS <-3 ó DMO >10%) ↓	
	Bajo	-	-



AMERICAN COLLEGE OF
RHEUMATOLOGY

Poblaciones Especiales

1.- Mujeres con potencial fértil y Moderado-alto Rx de Fractura:

ACR:
BFo > TRP.
Evitar BFiv y DMab

Frente a

ASMBR:
Usar fármacos de Vm corta
en hueso: **TRP y Dmab**

2.- Pacientes > 30 años con Dosis ↑↑ GC: PDN>30mg/d y 5 gr/año ... Tratar con el mismo esquema

3. Trasplante de órganos. Si FG> 30 ml/m y ausencia CKD-MBD: Tratar con el mismo esquema evitando DMab si IS (temor a Infecciones)

4.- Niños 4-17 años, con fractura OP y GC>0,1mg/Kg/d > 3 meses: ... BFo o BFiv, optimizando Ca y Vit D

COMMENTARY

Should Bisphosphonates Be Used for Long-Term Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis?

Steven L. Teitelbaum,¹ Margaret P. Seton,² and Kenneth G. Saag³

BF + GC a corto plazo> **BF + GC a largo plazo**

Enfermedad activa
GC a dosis altas

**Osteoformación reducida y
Resorción acelerada por GC**

Evidencias de eficacia y
seguridad a 2 años

Enfermedad menos activa
GC a dosis menores

**Osteoformación reducida y
Desaceleración pro-resortiva
.....Bajo Remodelado**

No datos de eficacia y seguridad
Datos de ONM y FrAtipF

2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis

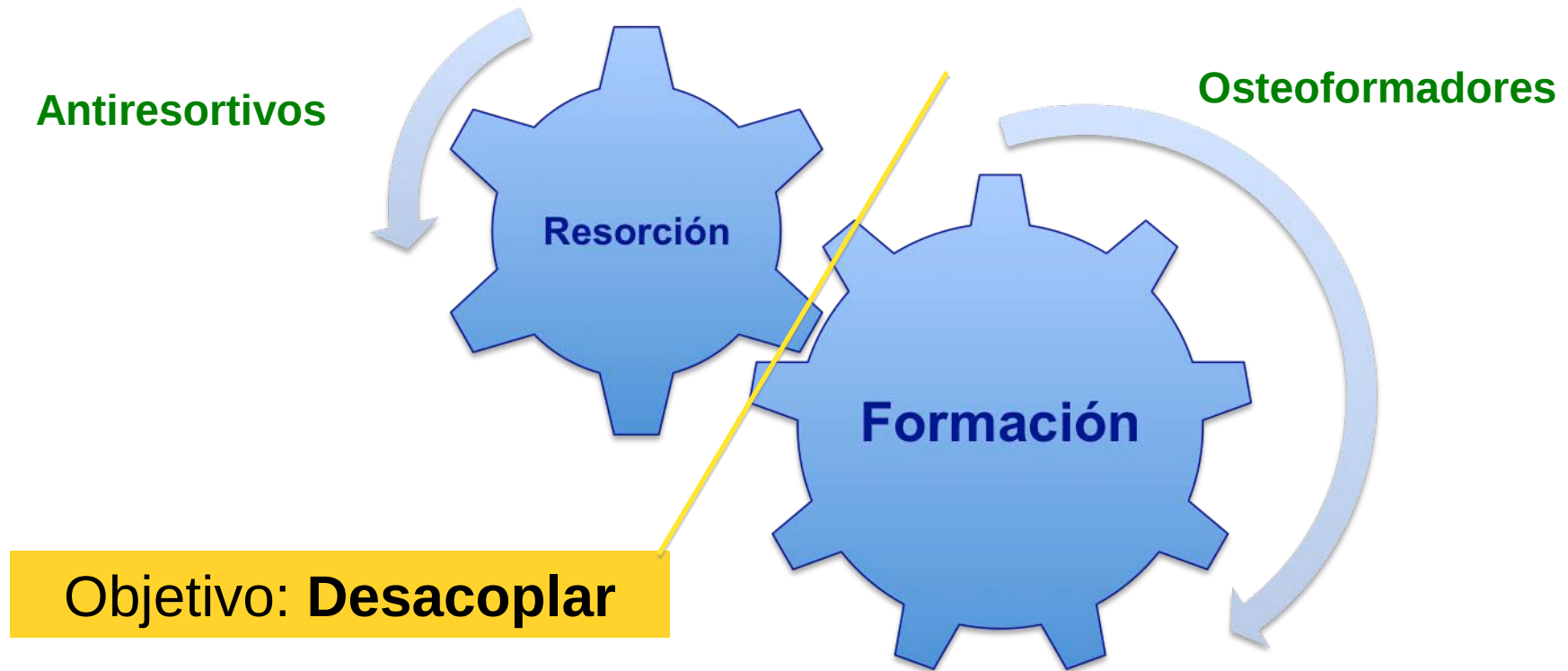
Treatment if moderate-to-high fracture risk persists after BF therapy.

For adults >40 years of age who have completed 5 years of oral bisphosphonate treatment who are continuing GC treatment and are assessed to be at moderate-to-high risk of fracture :

Continuation of active OP treatment. Suggested treatment options include:

1. continuing the oral bisphosphonate for 7–10 years,
2. switching to an IV bisphosphonate if absorption or adherence is a problem,
3. or treatment with another class of OP medication (teriparatide or denosumab), depending on the response to the initial bisphosphonate treatment (change in BMD, new fractures)

Futuras direcciones: Nuevas dianas terapéuticas



..Especialmente interesante en la Osteoporosis Corticoidea

Fármaco	Efecto sobre Resorción	Efecto sobre Formación
Corticoides	 Rápida	 Sostenida
Bifosfonatos		
Denosumab		
Teriparatida		

Fármaco	Efecto sobre Resorción	Efecto sobre Formación
Corticoides	 Rápida	 Sostenida
Bifosfonatos		
Denosumab		
Teriparatida		
Abaloparatida Aprobado para OPP		
Inh. Esclerostina En investigación	 Sostenida	 Rápida
Inh. Catepsina K Odanacatib: desarrollo suspendido		 Sólo inicialmente

Conclusiones Osteoporosis Corticoidea (I)

- ❖ NO somos conscientes de la importancia de proteger el hueso cuando pautamos corticoides.
- ❖ Tan solo 3 meses de terapia con corticoides conduce a un aumento demostrable de la incidencia de fracturas.
- ❖ La intervención terapéutica debe ser más agresiva y precoz que en la OP postmenopáusica.
- ❖ Evaluar el Riesgo de fractura al inicio del ttº en base a factores de riesgo clínicos. El antecedente de fractura es un criterio para empezar el ttº

Conclusiones Osteoporosis Corticoidea (II)

- ❖ Calcio y Vitamina D son necesarios pero no suficientes
- ❖ Bifosfonatos orales son los fármacos de 1ª línea.
- ❖ Denosumab es un antiresortivo mas potente, recientemente aprobado
- ❖ Teriparatida se reserva para casos severos (alto Rx Fr ó varias Fr por fragilidad).
 - ❖ Incertidumbre en tratamientos GC a largo plazo
 - ❖ Interesantes opciones terapéuticas en el futuro



Muchas Gracias